

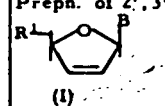
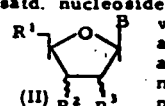
514-45

514-41

514-50

514-49

06/942,666

<p>26106Y/15 803 (802) TANA 29.08.75 TANABE SEIYAKU JS 2027.783 29.08.75-JA-105116 (02.03.77) C07d-239/54 C07d-307/28 C07d-405/04 C07d-473/18 Unsatsd. nucleosides prepn. - by electrolytic reduction of nucleoside derivs.</p>	<p>b(4-B5, 12-Ab, 12-G7), 3 73</p>
<p>Prepn. of 2',3'-unsatd. nucleosides of formula (I):-   (I) (II) which exhibit antitumor and antiviral actions and are also useful as intermediates in the prepn. of medicaments of nucleoside type. Nucleoside derivs. of formula (II) are subjected to electrolytic reduction to yield the 2',3'-unsatd. nucleosides (I). B is nucleic acid base (e.g. uracil, thymine, cytosine, methylcytosine, adenine, guanine); R¹ is OH, acyloxy (e.g. AcO, EtCOO, PrCOO, PhCOO, PhCH₂COO) or azido; R² and R³ both are halogen or one is halogen and other acyloxy. The redn. is conducted in conventional electrolytic cell of which the electrodes are sepd. by a porous partition such as porous sheet (clay plate) or glass filter. The cathode is a Hg, Zn, Ni or C plate or of Pt, and the anode is a C pole or of Pt. The redn. is carried out in a polar solvent, e.g. MeOH, MeCN, dioxane, DMFA, or their mixt-</p>	<p>ures with water, in the presence of a supporting electrolyte, e.g. tetraalkylammonium salts, perchlorates, lower fatty acid salts (AcONa, AcOK), NaCl, HCl, etc., in an inert gas (N₂) at -30 - 50°C., esp. 0-30°C. In an example, 9-(5'-O-acetyl-2',3'-dideoxy-β-D-glycero-pent-2'-enofuranosyl)adenine was prepd. from 9-(2',5'-di-O-acetyl-3'-bromo-3'-deoxy-β-D-xylofuranosyl)adenine.</p> <p>JS 2027783</p>



特許庁長官 殿

1. 発明の名称

不飽和ヌクレオシドの製法

2. 発明者

兵庫県西宮市枝川町 2-131-263

三好宗次 (ほか3名)

3. 特許出願人

郵便番号 541

大阪府大阪市東区通修町3丁目21番地

(295) 田辺製薬株式会社

代表者 平林忠雄

4. 代理人

郵便番号 532

大阪府大阪市淀川区加島3丁目16番89号

田辺製薬株式会社

(646) 弁護士 中嶋正二

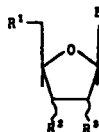
明 細 書

発明の名称

不飽和ヌクレオシドの製法

特許請求の範囲

一般式



(但し、Bは核酸塩基、R¹は水酸基、アシルオキシ基またはアジド基を被わし、R²およびR³は共にハロゲン原子であるかあるいはいずれか一方がハロゲン原子であり、他方がアシルオキシ基であることを被わす。)

で示されるヌクレオシド誘導体を電解還元することを特徴とする一般式

⑨ 日本国特許庁

公開特許公報

⑪特開昭 52-27783

⑬公開日 昭52(1977) 3.2

①特願昭 50-105116

②出願日 昭50(1975) 4.29

審査請求 未請求 (全5頁)

庁内整理番号

6855 44

7252 44

⑫日本分類

16 E461

16 E611

⑭Int. Cl²

C07D405/04

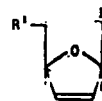
C07D473/18

C07D473/34H

C07D405/04

C07D239/54

C07D307/28)

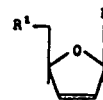


(但し、BおよびR¹は前記と同一意味を被わす。)

で示される2',3'-不飽和ヌクレオシド類化合物の製法。

発明の詳細な説明

本発明は一般式



(I)

(但し、Bは核酸塩基、R¹は水酸基、アシルオキシ基またはアジド基を被わす。)

で示される2',3'-不飽和ヌクレオシド類化合物の製法に関する。

従来、2',3'-不飽和ヌクレオシド類化合物の製法としては、例えば2'-アキシ-3'-O-メシル(または-トシル)-ヌクレオシドより

3' 炭位 0-メシル基 (またはトシル基) をアルカリ処理して脱離させて 3',5'-オキセタン誘導体を製し、ついでこれとアルカリ試薬と反応させる方法 [J.Org.Chem., 31, 205 (1966); J.A.C.S., 88, 1549 (1966)], 2',3'-ジ-0-メシル-リボヌクレオシドに亜鉛を作用させる方法 [J.Org.Chem., 38, 1283 (1973)], ヌクレオシド-2',3'-0-チオノカーボネートにアルキルホスファイトを作用させる方法 (特公昭45-40531号), 2'-0-アセチル-3'-デオキシ-3'-ハログノ-ヌクレオシドにクロマスアセテートを作用させる方法 [J.Org.Chem., 39, 30 (1974)] 等が知られている。しかしながらこれらの方法は出発原料の合成や試薬の調製が困難であったり、目的化合物の収率も低い等の欠点があるために工業的製法として満足し得るものではない。

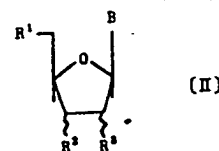
本発明者等は種々研究を重ねた結果、安価なりボヌクレオシドから容易に誘導される下記一般

キシ基、ベンゾイルオキシ基、フェニルアセチルオキシ基等の脂肪族乃至芳香族アシルオキシ基、水酸基、アジド基等であり、記号 R^1 および R^2 で示される基または原子が共に例えばブロム、クロルの如きハロゲン原子であるかあるいは記号 R^1 および R^2 のうちいずれか一方が上記ハロゲン原子であり、他方が上記記号 R^1 と同様の脂肪族乃至芳香族アシルオキシ基であると共に記号 B で示される炭酸塩基が例えばウラシル、チミン、シトシン、メチルシトシンの如きピリミジン塩基、アデニン、グアニンの如きプリン塩基等であるヌクレオシド誘導体をあげることが出来る。これらの原料化合物 (II) には、2',3'位のハロゲン原子、およびアシルオキシ基の配位によってシス、トランスの2種の立体異性体が存在するが、本発明方法はいずれの異性体であっても同様に対応する目的化合物 (I) に誘導することが出来る。

本発明の電解還元反応は、電解槽として例えば炭炭、ガラスフィルター等の多孔質隔膜によつ

て (II) で示されるヌクレオシド誘導体を出発原料とし、これを電解還元する如き簡便な反応操作により高収率に前記一般式 (I) で示される 2',3'-不飽和ヌクレオシド類化合物を製造し得ることを見出した。

すなわち、本発明によれば、当該目的化合物 (I) は一般式



(但し、 B および R^1 は前記と同一意味を表わし、 R^2 および R^3 は共にハロゲン原子であるかあるいはいずれか一方がハロゲン原子であり、他方がアシルオキシ基であるかを示す。) で示されるヌクレオシド誘導体を電解還元することにより製することが出来る。

本発明において、原料化合物 (II) の好適な例としては記号 R^1 で示される基が例えばアセチルオキシ基、プロピオニルオキシ基、ブチリルオ

キシ基、ベンゾイルオキシ基、フェニルアセチルオキシ基等の脂肪族乃至芳香族アシルオキシ基、水酸基、アジド基等であり、記号 R^1 および R^2 で示される基または原子が共に例えばブロム、クロルの如きハロゲン原子であるかあるいは記号 R^1 および R^2 のうちいずれか一方が上記ハロゲン原子であり、他方が上記記号 R^1 と同様の脂肪族乃至芳香族アシルオキシ基であるとと共に記号 B で示される炭酸塩基が例えばウラシル、チミン、シトシン、メチルシトシンの如きピリミジン塩基、アデニン、グアニンの如きプリン塩基等であるヌクレオシド誘導体をあげることが出来る。これらの原料化合物 (II) には、2',3'位のハロゲン原子、およびアシルオキシ基の配位によってシス、トランスの2種の立体異性体が存在するが、本発明方法はいずれの異性体であっても同様に対応する目的化合物 (I) に誘導することが出来る。

上記の如き電解装置を用いる本電解還元反応は、陰極液に前記原料化合物 (II) を仕込み、陰極電位を一定に保ちながら通電することにより好適に実施することが出来る。反応は窒素ガス等の

不活性ガスの気流中、 $-30 \sim -50^\circ\text{C}$ で、とりわけ $0 \sim -30^\circ\text{C}$ で附近にて好適に進行する。

かくして生成した目的化合物(I)は、例えば陰極液より溶媒を留去し得られる残渣につき、再結晶、抽出等の通常の精製操作により容易に単離することが出来る。

本発明の目的化合物(I)はそれ自体抗腫瘍作用、抗ウイルス作用等を有する有用な化合物であるばかりでなく、更にヌクレオシド系医薬化合物の合成中間体として重要な化合物である。

実施例 1

水銀陰極を設置した内径5cmのガラス製電解槽に陰極液としてテトラブチルアンモニウムブロミド400mgを含むジメチルホルムアミド溶液30mlを入れる。他方陽極室として底部にガラスフィルターを有する内径2.5cmのガラス製円筒を水銀陰極に対し垂直に、かつその底部と水銀面との距離が0.5cmになるように固定した。陽極として白金線を使用し、陽極液には陰極液と同様の支持電解質—溶媒

ノシル)アデニン214mgを得る。収率77%。

$\text{mp. } 74 \sim 75^\circ\text{C} (\text{dec})$

本品はイソプロパノールより再結晶すると、 $\text{mp. } 83 \sim 85^\circ\text{C} (\text{dec})$ の無色針状品(結晶溶媒として1分子のイソプロパノールを含有する)となる。

IR (Nujol) $\text{max} : 1740, 1660, 1652 (\text{sh}), 1600, 1570 \text{ cm}^{-1}$

NMR δ in DMSO- d_6

: 1.05 (6H, d, $J=6\text{Hz}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$),
2.01 (3H, s, CH_3CO)
3.5~4.1 (1H, m, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)
4.21 (2H, d, $J=4.8\text{Hz}$, 5'-H)
4.33 (1H, d, $J=4.2\text{Hz}$, $(\text{CH}_2)_2\text{CH-OH}$)
4.95~5.3 (1H, m, 4'-H)
6.15~6.4 (1H, m, 3'-H)
6.4~6.65 (1H, m, 2'-H)
6.9~7.1 (1H, m, 1'-H)
7.3 (2H, brs, $-\text{NH}_2$)
8.1 (1H, s, 2-or 8-H)

特開昭52-27783(3)

組成のものを用いその組成は陰極液のそれと同一とした。陰極液としてはカロメル電極(S.C.E.)を用い、その電極部分が水銀表面上1cmの位置にくるように固定し、1.0A-5.5Vのポテンシオスタットに接続した。陰極電位を -1.45V vs. S.C.E. に設定し、窒素ガス気流下に $15 \sim 25^\circ\text{C}$ にて9-(2',5'-ジ-0-アセチル-3'-プロモ-3'-デオキシ- β -D-キシロフラノシル)-アデニン420mgを徐々に陰極液に加える。その間の電流値は0.4~0.5Aであった。反応終了後、陰極液を少量の酢酸で中和し、減圧下に溶媒を留去する。残渣に酢酸エチル40mlを加え、一夜冷蔵庫に放置する。析出した白色結晶をろ去し、ろ液を濃縮する。得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ(展開溶媒; クロロホルム: メタノール=85:15)に付すことにより、白色結晶として9-(5'-0-アセチル-2',3'-ジデオキシ- β -D-グリセローベント-2'-エノフラ

8.21 (1H, s, 2-or 8-H)

実施例 2

実施例1において、陰極液のテトラブチルアンモニウムブロミドを含むジメチルホルムアミド溶液に代えて陰極液として無水酢酸ナトリウム820mgを含むメタノール溶液40ml、陽極液として5%の濃塩酸を含むメタノール溶液を使用し、陰極電位を -1.3V vs. S.C.E. に設定し窒素ガス気流下 $10 \sim 15^\circ\text{C}$ にて9-(2',5'-ジ-0-アセチル-3'-プロモ-3'-デオキシ- β -D-キシロフラノシル)アデニン828mgの電解還元を行った。電解還元反応終了後、陰極液を濃縮し得られる残渣を熱酢酸エチル(50ml)を用いて抽出する。抽出液を乾燥後溶媒を留去し得られる残渣をイソプロパノールで再結晶することにより、無色針状品として9-(5'-0-アセチル-2',3'-ジデオキシ- β -D-グリセローベント-2'-エノフラノシル)アデニン(結晶溶媒として1分子のイソプロパノール

を含有する) 4.3.3 を得る。

本化合物の物理化学的性状は実施例 1 で得た化合物のそれと一致した。

実施例 3

実施例 2 において、陰極液を無水酢酸ナトリウム 8.20 当を含むメタノール溶液に代えて無水酢酸ナトリウム 6.97 当を含むメタノール溶液 4.0 ml を使用し、陰極電位を -1.1 V vs. S.C.E. に設定し、以下実施例 2 と同様に行った。

9-(2'-0-アセチル-5'-アジド-3'-プロモ-3',5'-ジデオキシ-β-D-キシロフラノシル)アデニン 6.75 当の電解還元を行った。

電解還元反応後、陰極液を実施例 2 と同様に処理することにより、無色針状結晶として 9-(5'-アジド-2',3',5'-トリデオキシ-β-D-グリセロペント-2'-エノフラノシル)アデニン 2.34 当を得る。収率 5.4%。

mp. 141~143°C (dec)

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$: 2075, 2080 (sh) cm^{-1}

F に留去し得られる残渣に酢酸エチル 50 ml を加え、冷蔵庫に一夜放置する。析出した結晶をろ去し、ろ液を濃縮し得られる残渣を水 50 ml に溶解しクロロホルム抽出する。

この抽出液を乾燥したのち溶媒を留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム：メタノール = 8.5 : 1.5）に付すことにより、殆ど無色針状結晶として 1-(5'-0-アセチル-2',3'-ジデオキシ-β-D-グリセロペント-2'-エノフラノシル)-N⁴-アセチル-シトシン 1.91 当を得る。収率 2.2%。

mp. 280°C 以上

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$: 1743, 1713 cm^{-1}

NMR δ in DMSO-d₆

: 2.02 (3H, s, CH₃CO₂-)

2.12 (3H, s, CH₃CONH-)

4.2 (2H, d, J=4.2 Hz, 5H)

4.9~5.25 (1H, m, 4'-H)

5.98~6.20 (1H, m, 3'-H)

特開 52-27733(4)

NMR δ in DMSO-d₆, 0

: 3.50 (2H, s, J=4.2 Hz, 5'-H)

4.87~5.17 (1H, m, 4'-H)

5.97~6.22 (1H, m, 3'-H)

6.22~6.42 (1H, m, 2'-H)

6.97~7.12 (1H, m, 1'-H)

7.98 (1H, s, 2-or 8-H)

8.30 (1H, s, 2-or 8-H)

実施例 4

実施例 1 において、陰極液のテトラブチルアンモニウムブロミド 4.00 当を含むジメチルホルムアミド溶液 3.0 ml に代えてテトラブチルアンモニウムブロミド 1.9 当を含むジメチルホルムアミド溶液 5.0 ml を使用し、陰極電位を -1.5 V vs. S.C.E. に設定し、以下実施例 1 と同様にして 1-(2',5'-ジ-0-アセチル-3'-プロモ-3'-デオキシ-β-D-キシロフラノシル)-N⁴-アセチル-シトシン 1.29 当の電解還元を行った。

電解還元反応終了後、陰極液より溶媒を減圧

6.23~6.52 (1H, m, 2'-H)

6.8~7.0 (1H, m, 1'-H)

7.2 (1H, d, J=7.8 Hz, 5-H)

7.92 (1H, d, J=7.8 Hz, 6-H)

10.8~11.0 (1H, br. s, -NH)

実施例 5

実施例 1 において、陰極液のテトラブチルアンモニウムブロミドを含むジメチルホルムアミド溶液に代えてテトラヒドロフラン 0.1 N 塩酸 (1:1) 2.0 ml を使用し、陰極電位を -1.25 V vs. S.C.E. に設定し、窒素ガス気流中に 15~17°C にて 1-(3',5'-ジ-0-プロピオニル-2'-プロモ-2'-デオキシ-β-D-キシロフラノシル)ウラシル 4.20 当の電解還元を行った。

電解還元後、陰極液を、水素水ナトリウムで中和したのち、減圧下に濃縮する。得られる残渣をクロロホルムで抽出し、抽出液を乾燥したのち溶媒を留去する。得られる残渣 (1-(5'-プロピオニル-2',3'-ジデオキシ-

特開 昭52-27783(5)

β-D-グリセローペント-2'-エノフラノ
シル)ウラシル]をダイキイオン8A-11
B(0.1)10mlを充填せるカラムに通じ、
水洗する。

このカラムに2M酢酸を導通し流出液を濃縮
する。得られる残渣をメタノールより再結晶
することにより、無色針状品として1-(2',
3'-ジデオキシ-β-D-グリセローペント
-2'-エノフラノシル)ウラシル130mgを
得る。収率62%。

mp. 155~156℃ (分解) dec

代理人 弁理士 中 嶋 正

5. 添附書類の目録

(1) 明 細 書	1 通
(2) 願 書 副 本	1 通
(3) 委 任 状	1 通

6. 前記以外の発明者

大阪府旭田市旭町546番地の1

伊 丹 市 山 崎 町 4 番 地

兵庫県西宮市松山町13番9号

足 立 公 館

兵庫県伊丹市旭町4番地

伊 丹 市 山 崎 町 4 番 地